



(19)

(11) Publication number:

52097978 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **51064749**(51) Int'l. Cl.: **C07D401/04**(22) Application date: **02.06.76**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **17.08.77**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **TSUDA NOBUNAO
ARITA MASAFUMI
HAMAZAKI TOSHIO
TSUMAGARI TATSUMI
GONJO TAKENORI**

(74) Representative:

**(54) PREPARATION OF
CYCLIC DERIVATIVES**

(57) Abstract:

PURPOSE: Alicyclic derivatives and their salt I(R1-6) are H, halogen CF₃ or lower alkyl; n is 1 or 2; m is 0 or 1), e.g. 4,4-bis(4-fluorophenyl)-1-[4-(5-chloro-2oxo-benzimidazoline-1-yl-piperidino] cyclohexane.

COPYRIGHT: (C)1977,JPO&Japio

BEST AVAILABLE COPY

(17)

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭52-97978

⑤Int. Cl²: 識別記号
 C 07 D 401/04 //
 A 61 K 31/445
 (C 07 D 401/04
 C 07 D 211/58
 C 07 D 235/26)

⑥日本分類 場内整理番号
 16 E 431.1 7169-44
 30 G 133.311 6617-44
 30 H 111 5727-44
 30 H 111.5 5727-44
 30 H 123.5 5727-44
 30 H 321.31 5727-44
 30 H 321.5 5727-44

⑦公開 昭和52年(1977)8月17日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑧脂環式誘導体の製造法

⑨特 願 昭51-64749
 ⑩出 願 昭51(1976)1月5日
 特 願 昭51-1030の分割
 ⑪發明者 津田宣直
 福岡県築上郡吉富町大字広津13
 36
 同 有田雅文
 中津市中央町2丁目5の20

⑫發明者 浜崎俊男
 中津市宮夫深町172の19
 津曲立身
 中津市大字万田566番地の7
 権丈武徳
 福岡県築上郡吉富町大字広津13
 36
 ⑬出願人 吉富製薬株式会社
 大阪市東区平野町3丁目35番地
 ⑭代理人 弁理士 高宮城勝

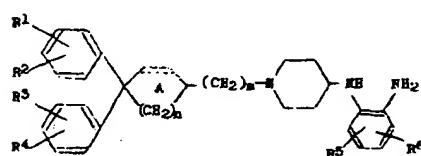
明細書

1. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

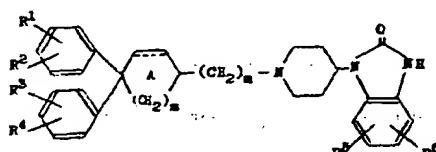
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で表わされる化合物を閉環反応に付することを特徴

とする、一般式

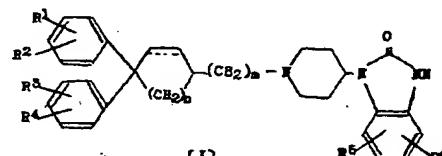


で表わされる脂環式誘導体またはその他の製造法。

[上記式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。図^aの成継はこの部分が二重結合を形成していてもよいことを示す。□は1、2を、■は0、△を示す。]

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式(I)



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。図^aの点継はこの部分が二重結合を形成していてもよいことを示す。□は1、2を、■は0、△を示す。(好ま)

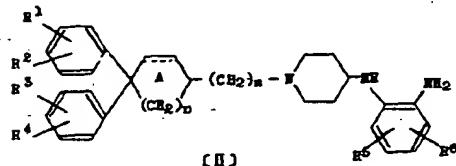
しくは、 α が1の場合、 β は0.1であり、 α が

1の場合、 β は0である。])

で表わされる脂環式芳香族化合物および医薬的に許容しうるこれらの塩の製造に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痉作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式(1)で表わされる新規化合物は、

一般式(II)



[式中のR1, R2, R3, R4, R5, R6, n, N, 並に
の点線は前記のものと同様である。]

で表わされる化合物を図示させることにより製造

することが出来る。

酸化反応は、酸化試剤として、オスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウム、シアン酸ナトリウムなど)、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど)、クロル炭酸アルキル(クロル炭酸エチルなど)などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶媒反応の状態で行うことが出来る。

オスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アトブニドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃～10℃で程度で充分反応は進行する。

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、尿素、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒(たとえば水-メタノール)などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80～150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロル炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶媒反応の状態で行うことが出来る。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100～250℃が適当である。

反応時間は、酸化試剤により異なるが、一般に1～48時間が適当である。

本発明によれば、一般式(1)の化合物において最も多くシクロヘキセン環、シクロペンテン環、あるいはシクロペンタジエンの場合は、不斉炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分割することが出来る。

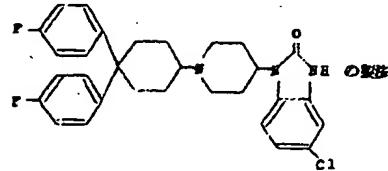
上記方法で、製造された一般式(1)の塩基は、医薬的に許容される他の附加剤および四級塩に対することが出来る。塩を形成するための酸として、脂肪、長鎖炭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、亜酸、リン酸などの無機酸、および有機酸、プロピオン酸、ジユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイイン酸、スマール酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ペラトルエンスルホン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。原級酸化剤としては、ジメチル酸酸、ジエ

チル硫酸、メトルマイオダイド、エナルプロマイドなどが挙げられる。

—以下余白—

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体的に説明する。

実施例 1



1. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサン 7 g、尿素 6.1 g の混合物を 110 °C にて 5 時間加熱複雑する。冷後、水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝乾燥する。培養を留去し、得られたオイルを、無溶媒クロロホルム次いでクロロホルム：メタノール = 2 : 1 にてシリカゲルカラムクロマトを行うと、粗生成物を結晶で得る。これをクロロホ

ルム：メタノール = 1 : 1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 219 ~ 224 °C の 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサンが白色結晶として得られる。これを常法により收穫率とし、合本メタノールにて再結晶すれば、融点 310 °C 以上(分解)の結晶を白色結晶として得る。
尚、原料として使用した 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調整する。

4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(アミノビペリジノ)シクロヘキサン (2 部)
中和・[水和物の融点 215 ~ 219 °C] 9 g、
2, 5-ジクロル-1-ニトロベンゼン 6.7 g、

炭酸カリウム 3.3 g、ヨウ化カリウム 1 g、シクロヘキサン 8.0 g の混合物を搅拌下 24 時間還流する。冷後、これに水を多量加えしばらく搅拌する。析出する赤褐色結晶を採取し、水洗する。これをクロロホルムにて溶解させ、水洗し、芒硝乾燥する。培養を留去し、アセトンを加え、放置すると結晶が析出する。これをエタノールより再結晶すれば、融点 210 ~ 211 °C の 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンが黄色結晶として得られる。常法どおり收穫率とし、メタノール：エタノール = 1 : 1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 284 °C のモノ結晶が黄色結晶として得られる。
次いで、4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ]

ノ) ピベリジノンシクロヘキサンモノマー、軟弱

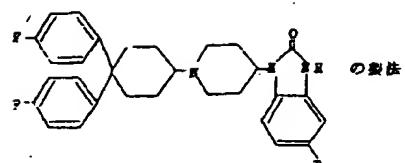
1.0 g、水15 ml、イソプロパノール15 mlの混合物を木枠上、搅拌速度下、液体窒素を徐々に添加する。全量加え後、3時間搅拌混流する。冷後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく搅拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を去る。残オイルにイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶媒を加え、再如し、へきをこすると、融点132~133℃の4,4'-ビス(4-アミノ-4-クロロアニリノ)ピベリジノンシクロヘキサンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、乾燥器とし、含水エタノールから再結晶すれば、融点218~221℃の2級結晶が得、橙色結晶として得られる。

3.0 lで以上(分解)の4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-(4-(5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピベリジノンシクロヘキサン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール:メタノール=1:1から再結晶すれば、融点217~218℃の結晶が得られる。

前、原料として使用した4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-(4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノンシクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-(4-アミノピベリジノンシクロヘキサン(2級)
融点・1水和物の融点225~229℃)2.1 g、
2,5-ジブロモニトロベンゼン56 g、炭酸カリウム2.8 g、ヨウ化カリウム0.1 g、シクロヘ

実験例2



4,4'-ビス(4-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノンシクロヘキサン6.1 g、タレタン1.0 gの混合物を185℃にて5時間加熱搅拌する。冷後、水、クロロホルムを加えしばらく搅拌する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール=2.0:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により精粧し、次いでこれを活性炭処理後、90%含水メタノールから再結晶すれば、融点

キサノール7.0 mlの混合物を搅拌下、4.8時間還流する。冷後、これに水、クロロホルムを加え、しばらく搅拌させる。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥させる。溶媒を去り、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール=2.0:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、融点205~208℃の4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-(4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノンシクロヘキサンが橙褐色結晶として得られる。
次いで、4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-4-(4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノンシクロヘキサンモノマー、軟弱6.8 g、水8 ml、イソプロパノール8 mlの混合物を水

釜上、焼却炉をさせ、これに液化炭素を徐々に
添加する。全量添加後、2時間烷焼還流する。然
後、水を加え炭酸カリウムにてアルカリ化する。
クロロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて
戻す。クロロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、
溶媒除去する。得られたオイルにアルコール塩酸
を加え、溶媒除去する。エーテルとノタノールの
混合溶媒から鉱物化させ、同じ溶媒で再結晶す
れば、融点263℃の(4-(2-アミノ-4-ブ
ロモアニリノ)ビペリジノ)シクロヘキサン・2
塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様にして、たとえば次の化合
物を製造することができる。

(1) (4-(4-ジアミニル)-1-[4-(2-オキ
ソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]

シクロヘキサン、融点219~221℃

(2) (4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-
イル)ビペリジノ)シクロヘキサン、融点235
~237℃

(3) (4-(ビス(4-フルオロフェニル)-1-
[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-
イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融點
塩の融点265~267℃

(4) (4-(ビス(4-フルオロフェニル)-1-
[4-(3-クロロ-2-オキソベンズイミダ
ゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘ
キセン、融点217~219℃

(5) (4-(ビス(4-クロロフェニル)-1-
[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)
ビペリジノ)-2-シクロヘキセン、融點

○融点268~272℃

(6) (4-(ビス(4-クロロフェニル)-1-
[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)
ビペリジノ)シクロヘキサン、融点256~
261℃

シ、融点256~259℃

(7) (4-(ビス(4-トリル)-1-[4-(
2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペ
リジノ]-2-シクロヘキセン、融点218~
220℃

(4)-(4-(2-ジフルオロフェニル
)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベン
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-
シクロヘキサン、融点265~269℃

(8) (4-(ビス(4-トリル)-1-[4-(
5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-
イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融
点151~153℃

(4)-(4-(5-フルオロ-2-オキソベン
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ)シクロヘ
キセン、融点222~226℃

(9) (4-(フルオロフェニル)-1-
[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ
ダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサ

ン、融点254~257℃、融點の融点
300℃以上(分解)

(10) (4-(ビス(4-ジフルオロフェニル
)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン

スピミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、融点252~257℃

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5,6-ジクロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、融点275~280℃、粘度・1水和物の融点315~319℃(分解)

回 4. 4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、融点124~126℃(粉末品)、
電離度の融点251~252℃

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、融点140~144℃、粘度・1/2

水和物の融点257~259℃

回 4. 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロベンタン、
融点131~134℃

回 4. 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロベンタン、融点142~145℃

回 4. 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノメチル]シクロベンタン、融点203~206℃

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、
融点140~144℃

2-シクロヘキサン、

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、
融点140~144℃

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ナフチル-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、
融点140~144℃

回 4. 4-ビス(4-プロモフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、
融点140~144℃

回 4. 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5,6-ジフルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、
融点140~144℃

回 4. 4-ビス(4-トリフルオロメチルエ

ニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノシクロヘキサン、

代理人：弁理士・高宮敏一

手 続 補 正 書

昭和52年1月21日

特許庁 長官 片山石郎殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

6. 検正の内容

明細書第21頁5行の「.....ヘキサン、」
 の次に「融点253～256℃、塩酸塩の融点
 306～309℃(分解)」を挿入する。

以 上

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

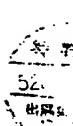
3. 検正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称 吉富製薬株式会社

(6 7 2) 代表者 田坂元祐



4. 代理人

住所 大阪市東区平野町8丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士 高宮城 勝



5. 検正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

手 続 補 正 書

6. 検正の内容

(1)明細書第21頁8行の「.....ヘキサン、」
 の次に「1水和物の融点267～269℃、塩酸
 塩の融点317℃以上(分解)」を挿入する。
 (2)同書同頁15行の「ヘキサン、」の次に「3/2
 水和物の融点255～257℃、塩酸塩の融点
 312℃以上(分解)」を挿入する。

以 上

特許庁 長官 片山石郎殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

3. 検正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称 吉富製薬株式会社

(6 7 2) 代表者 田坂元祐



4. 代理人

住所 大阪市東区平野町8丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士 高宮城 勝



5. 検正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.